

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1910

THÈSE

N°

209

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 16 mars 1910, à 1 heure

PAR

GEORGES TABUTEAU

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Préparations Galéniques de Plantes fraîches

Président : M. POUCHET,	{ professeurs
Juges : MM. GAUTIER,	
NICOLAS,	
DESGREZ,	
	agréé



ANGERS

G. GRASSIN, IMPRIMEUR-ÉDITEUR

40, Rue du Cornet et rue Saint-Laud

1910

Faculté de Médecine de Paris

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	PIERRE MARIE.
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et appareils.....	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	GILBERT.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie...	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
	{ HUTINEL.
Maladies des enfants.....	GILBERT BALLET.
Clinique des maladies mentales et des mala-	
dies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphili-	RAYMOND.
tiques.....	{ PIERRE DELBET
Clinique des maladies du système nerveux ..	{ QUENU.
	{ RECLUS.
Clinique chirurgicale.....	{ SEGOND.
	{ DE LAPERSONNE.
Clinique ophtalmologique.....	{ ALBARRAN.
Clinique des maladies des voies urinaires...	{ BAR.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	{ RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....	{ POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	{ KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	{ ALBERT-ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DUVAL P.	MAILLARD.
BALTHAZARD.	GOSSET.	MARION.
BRANCA.	GOUGET.	MORESTIN.
BESANÇON F.	JEANNIN.	MULON.
BRINDEAU.	JEANSELME.	NICLOUX.
BROCA A.	JOUSSET A.	NOBECOURT.
BRUMPT.	LABBE M.	OMBREDANNE.
CARNOT.	LANGLOIS.	POTOCKI.
CASTAIGNE.	LAUNOIS.	PROUST.
CLAUDE.	LECENE.	RENON.
COUVELAIRE.	LEGREY.	RICHAUD.
CUNEO.	LENORMANT.	RIEFFEL.
DEMELIN.	LÉPER.	SICARD.
DESGREZ.	MACAIGNE.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR POUCHET

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Au moment où la question des préparations galéniques redevient d'actualité, il nous a paru intéressant d'examiner, au point de vue chimique et au point de vue physiologique, celles de ces préparations qui sont à base de plantes fraîches.

Nous avons pris l'exemple de la digitale, malgré la complexité considérable qu'elle présente et bien que tous ses composants ne soient peut-être pas connus ; mais c'est le médicament sur lequel ont porté le plus grand nombre de recherches faites sur ce sujet et c'est la raison qui nous l'a fait choisir.

M. le Pr POUCHET a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, nous l'en remercions bien vivement.

Nos remerciements aussi à M. le Dr TURLAIS qui a mis à notre disposition les ressources de son laboratoire et ses connaissances physiologiques.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153702_0039

CHAPITRE PREMIER

De l'importance des Préparations Galéniques en thérapeutique

Le titre de ce chapitre est aussi celui de la leçon de réouverture du cours de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris, en 1897.

Dans cette mémorable leçon M. le Pr Pouchet, avec sa compétence bien connue, exposa à ses élèves l'importance des préparations galéniques et leur supériorité, dans la plupart des cas, sur les alcaloïdes et les glucosides qu'on a tendance à leur substituer.

« Je voudrais, dans cette première leçon, leur dit-il.
« faire ressortir devant vous l'importance considé-
« rable qu'il y a, non seulement au point de vue dog-
« matique, mais encore et surtout au point de vue de
« leur emploi thérapeutique, à envisager ces prépa-
« rations galéniques et vous montrer qu'on peut, à
« leur aide, arriver à des résultats auxquels il est
« impossible d'arriver avec les principes actifs qu'on
« a pu isoler des végétaux à l'aide desquels ces prépa-
« rations galéniques sont effectuées. »

Depuis longtemps déjà, les cliniciens ont signalé ces faits de la variabilité dans les effets thérapeutiques et physiologiques de bon nombre d'alcaloïdes et de glucosides que l'on considérait jusque-là comme fixes et

invariables aussi bien dans leur constitution chimique que dans leurs effets physiologiques.

La recherche des principes actifs — des *magistères*, comme on disait autrefois — a toujours excité la sagacité des chercheurs et bien souvent on a délaissé des plantes pour ne s'occuper que de l'alcaloïde ou du glucoside qu'on en avait retiré, convaincu qu'il était la seule partie active de la plante ; on eut alors l'espoir de pouvoir le substituer à des produits regardés comme infidèles, dans la composition desquels entraient des éléments fort disparates, à action contraire, se détruisant en partie ou s'annihilant complètement.

D'après Van Helmont « les vertus des plantes
« sont leurs propriétés vitales », « leur achée » et « on ne
« saurait trop respecter l'état naturel des simples
« quand il s'agit de leur donner une forme pharma-
« ceutique » ; et il ajoute : « La chaleur détruit les tissus
« végétaux, altère leurs sucs et affaiblit leurs pro-
« priétés par une sorte de castration. Il faut éviter
« les lavages, les pulvérisations et les mélanges, mais
« surtout l'ébullition et la calcination. » Van Helmont attribuait donc aux agents physiques une part prépondérante dans l'altération des *facultés vitales* des drogues.

Si Van Helmont n'a pas toujours raison, du moins certaines de ses observations concernant l'action exercée par l'air, la lumière et la chaleur ne sauraient être mises en doute. On sait, en effet, dit M. le P^r Pouchet, « que sous l'influence de la chaleur on détermine
« d'une part la coagulation des albuminoïdes, et cette
« coagulation peut entraîner dans les mailles du coa-
« gulum une quantité plus ou moins forte de la sub-

« stance active du végétal; d'autre part, l'application
« de la chaleur, surtout en présence de l'eau, peut déter-
« miner des dédoublements, une oxydation, une hydra-
« tation, à la suite de quoi les principes actifs ont perdu
« complètement leur activité primitive. L'évaporation,
« effectuée même à basse température, élimine les
« huiles essentielles, les principes volatils et dédouble
« les ferments — nous dirions maintenant *les zymases* »,
et l'éminent maître rappelle les exemples des acides
phénylsulfureux, des acides oxybenzoïques et des deux
phosphores. Ces seuls faits pourraient nous faire entre-
voir la possibilité d'existence dans les végétaux de
corps ne différant entre eux que par une seule isomé-
rie physique et pouvant alors posséder une action physio-
logique sinon différente, du moins variable d'intensité.
C'est le cas d'ailleurs des alcaloïdes de genre *atropa*.

La conclusion qui découle de ces faits, dit le Pr Pou-
chet, c'est que l'analyse immédiate de la plupart
« des substances médicamenteuses devrait être reprise.
« Le rôle des matières albuminoïdes d'origine végé-
« tale a été jusqu'à présent systématiquement négligé,
« au point de vue médicamenteux; ce n'est que récem-
« ment, et sous l'influence des recherches bactério-
« logiques qui ont mené en partie à la découverte des
« toxines, que l'importance de quelques-unes des
« matières albuminoïdes a été mise en évidence. Je
« vous citerai la *ricine* retirée de graines de ricin,
« l'*abrine* fournie par les semences de jéquirity et les
« substances que j'ai extraites du suc d'euphorbe
« ainsi que du suc de la grande éclaïre....

« Jadis on les sacrifiait impitoyablement. Pour moi,
« je pense que les produits, résultant de la vie cellu-

« laire, que ce produit soit un alcaloïde tel que la
« strychnine, ou un albuminoïde tel qu'on en trouve
« dans le sérum des animaux immunisés, présentent
« entre eux la plus grande analogie au point de vue de
« leur mode de synthèse et que l'action sur l'orga-
« nisme de ces albuminoïdes négligés jusqu'ici doit
« être prise en très sérieuse considération dans l'inter-
« prétation de l'activité médicamenteuse d'une
« drogue ».

Certains de ces albuminoïdes exercent en effet sur l'organisme animal une action très énergique. Ils mettent cet organisme en état de subir d'une façon plus intense l'action des cristalloïdes, qu'il s'agisse d'alcaloïdes, de glucosides ou de toute autre substance douée de propriétés physiologiques actives. Et le professeur cite ici les études récentes qu'il a faites sur les champignons, notamment la fausse oronge. Les albumines de ce champignon mettent l'organisme de l'animal en état de mieux subir l'action d'une dose de muscarine incapable par elle seule de devenir mortelle.

Un grand nombre de substances actives de la même nature que les albumines sont certainement passées inaperçues dans l'étude de la composition des substances végétales. Elles se retrouvent dans la préparation galénique qui renferme les éléments de la plante entière.

En ce qui concerne l'exemple de la digitale que nous avons choisi, le Pr Pouchet ajoute :

« Les digitalines ne sont pas toutes semblables, bien
« s'en faut. D'autre part les préparations officinales
« de digitale sont de neuf à douze fois plus toxiques

« que la proportion de digitaline contenue dans la
« quantité de feuilles qui a été utilisée dans leur
« confection. »

Enfin se résumant :

« Il y a dans la composition immédiate des drogues
« simples des éléments actifs dont la connaissance nous
« a échappé jusqu'alors et dont l'importance est
« attestée par des faits de jour en jour plus nombreux.
« Leur séparation plus ou moins parfaite d'avec les
« alcaloïdes, glucosides et autres principes actifs qui
« sont réputés conférer à la drogue son énergie médi-
« camenteuse, suffit certainement à expliquer les
« différences d'activité, au point de vue de l'action
« physiologique, des principes actifs isolés jusqu'à ce
« jour ; aussi les effets obtenus avec les préparations
« galéniques qui représentent la plante entière sont-ils
« différents de ceux obtenus avec ses principes actifs
« préalablement isolés. »

De ce qui précède il résulte que le premier le
Pr Pouchet a constaté et signalé publiquement, en 1897,
des faits redevenus d'actualité douze ans plus tard.
Cette intéressante leçon devait porter ses fruits ; elle
fut le point de départ d'une série de travaux impor-
tants de la part de ses élèves et de ses émules. Un
résultat était définitivement acquis : la *supériorité de la
préparation galénique* sur l'alcaloïde ou le glucoside
isolé.

Mais il reste encore à déterminer les conditions dans
lesquelles peut être réalisée la préparation galénique
telle que nous la concevons, c'est-à-dire celle qui
représenterait intégralement et sans modification
aucune la composition de la drogue qui en est la base.

En ce qui concerne les préparations à base de plantes, il est particulièrement intéressant de rechercher la nature de cette base même, c'est-à-dire l'état dans lequel cette plante présente son maximum de propriétés. Est-ce à l'état frais ou à l'état sec? Il est parfois difficile de répondre à cette question, tellement sont différentes les propriétés pharmacodynamiques sous l'un et l'autre état; mais dans bien des cas il est facile de la trancher nettement.

La plante sèche, en effet, ne conserve qu'exceptionnellement la composition de la plante fraîche. Pendant la dessiccation, elle est sujette à de nombreuses altérations provenant de l'action de la chaleur, de la lumière, de l'air, des ferments, des *ferments oxydants* surtout (aéroxydases ou anaéroxydases) qui sont les plus répandus dans les drogues végétales. M. Bourquelot prétend que presque toutes en contiennent à l'état frais. Quoi qu'il en soit les oxydases ne restent jamais inactives. Elles oxydent toutes les substances oxydables avec lesquelles elles sont en contact, de sorte qu'au bout d'un certain temps les propriétés de la drogue sont considérablement modifiées; exagérées quelquefois, elles peuvent être atténuées ou même complètement supprimées. Ce dernier cas est celui des feuilles de colchique qui sont très toxiques à l'état frais et complètement inertes à l'état sec. M. le Pr Pouchet, qui s'est toujours intéressé à cette importante question, a plusieurs fois constaté des faits analogues. Dans son traité de pharmacodynamie et à propos de la valériane, il déclare l'acide valérianique et les valérianates complètement dépourvus de toute action antispasmodique et par là même condamne la valériane desséchée et ses

préparations. En revanche il accorde à la valériane fraîche une réelle activité.

« Le suc frais de valériane préparé à l'abri de l'air,
« sans l'intervention de la chaleur et à l'aide de
« dissolvants neutres, constitue la forme la plus par-
« faite de l'emploi médicamenteux. »

Et plus loin, à propos de l'ergot de seigle qui, dit-il,
« s'altère facilement et avec une extrême rapidité;
« aussi l'action physiologique, surtout en ce qui con-
« cerne les phénomènes fâcheux, c'est-à-dire l'influence
« toxique, varie-t-elle rapidement et avec une intensité
« considérable suivant que l'ergot est plus ou moins
« récent... Des principes actifs de l'ergot, la *sphacélo-*
« *toxine* qui est essentiellement vaso-constrictive,
« excitante de la fibre utérine, tétanisante de la
« fibre musculaire lisse, en un mot le principe qui exerce
« l'influence la plus marquée sur les contractions
« utérines, se trouve surtout dans l'ergot *frais* qui de
« ce fait est particulièrement actif. »

M. Pouchet a fait préparer dans son laboratoire avec tous les soins désirables un extrait glycéринé d'ergot frais ; il a obtenu ainsi un produit extrêmement actif qu'il a cherché à conserver dans les meilleures conditions possibles, verre jaune très foncé, flacons exactement remplis, à l'abri de la chaleur. Au bout d'un an cet extrait était devenu complètement inactif.

Nous voici donc dans une terrible alternative : la drogue sèche perd rapidement ses propriétés et les préparations de plantes fraîches ne se conservent pas.

C'est qu'en effet il ne suffit pas pour qu'une préparation ait une véritable valeur thérapeutique d'obtenir

un produit actif, il faut encore que ce produit soit susceptible d'une assez longue conservation, sinon la posologie en devient impossible. Mais il y a plus, il y a la préparation elle-même dont on ne saurait trop tenir compte. M. le Pr Pouchet en fait grand cas.

« Autrefois, dit-il, lorsque le pharmacien préparait lui-même d'après les prescriptions du Codex, dans son officine et avec tous les soins désirables, les extraits, les teintures, tous les produits galéniques, il pouvait contrôler par lui-même la valeur médicamenteuse des substances qui lui servaient à préparer ces extraits et ces teintures; actuellement (1897), en raison des modifications économiques survenues depuis quelques années, je crois qu'il n'existe pour ainsi dire plus de pharmaciens faisant eux-mêmes les préparations inscrites au Codex. Ce sont des préparations qui se font maintenant industriellement. Eh bien, dans l'industrie on s'est préoccupé surtout du rendement, et à un bien moindre degré de la qualité des produits... »

Il est possible qu'un certain nombre de pharmaciens, plus préoccupés du côté commercial que du côté scientifique de leur profession, ne préparent plus leurs médicaments galéniques, mais ils y reviendront facilement, surtout avec la réorganisation des études, lorsque « les médecins auront repris l'habitude de former comme leurs aînés et d'avoir recours aux préparations galéniques. Tout le monde y gagnera (1). »

Il semble donc, d'après ce que nous venons de voir, que l'emploi de la plante fraîche, comme base des

(1) Prof. Pouchet : Leçons de Pharmacodynamie, t. II, p. 25.

préparations galéniques, présente de sérieux avantages, du moins dans certains cas ; aussi les pharmacologues tendent-ils de plus en plus à l'utiliser, recherchant ainsi la préparation idéale telle que nous l'avons définie tout à l'heure.

Nous allons examiner les différentes préparations de plantes fraîches utilisées en pharmacie et nous essaierons de voir celles d'entre elles qui méritent le mieux la confiance du monde médical.

La division de notre travail comprendra l'étude :

- 1^o Des Alcoolatures ;
 - 2^o Des Dialysés ;
 - 3^o Des Energetènes ;
 - 3^o Des Préparations de plantes fraîches stérilisées.
-

CHAPITRE II

Alcoolatures

Les alcoolatures sont des médicaments qui résultent de l'action de l'alcool fort (80° ou 90°) sur les plantes fraîches.

Des 18 alcoolatures qui existent dans l'ancien Codex il n'en reste plus que 5 dans l'édition 1908. Celle de digitale, plante qui nous servira d'exemple pour toutes les formes pharmaceutiques que nous allons étudier, en a été aussi supprimée. Est-ce à dire que cette préparation ne mérite plus de figurer dans la Pharmacopée française?

Nos prédécesseurs, en introduisant les alcoolatures dans la thérapeutique, étaient convaincus de combler une vaste lacune et longtemps les alcoolatures furent considérées comme des médicaments très actifs, bien supérieurs aux teintures des substances sèches correspondantes.

Lecanu (Cours de pharmacie) dit : « Les alcoolatures, « dont la composition est nécessairement fort analogue « à celle des teintures correspondantes, possèdent « cependant une activité plus prononcée, qui ne per- « mettrait pas de les leur substituer impunément et

« oblige à ne les délivrer que sur prescriptions spéciales. »

Bouchardat (Formulaire magistral) est du même avis.

Hébert (Nouveau dict. de méd. et ch. pratiques de Jaccoud) dit : « Béral a donné le nom d'alcoolatures à des préparations que le Codex avait eu le tort de confondre avec les teintures alcooliques proprement dites; la plupart d'entre elles sont beaucoup plus actives que ces dernières et ne peuvent leur être substituées indifféremment. »

Dorvault (Officine), *Bourgouin* (Traité de pharmacie) et avec eux le plus grand nombre des pharmacologistes partagèrent cette manière de voir. Cependant l'un d'eux qui fait autorité dans la matière, *Soubeiran*, les considère comme moins actives que les teintures. Voici comment il s'exprime à propos de ces médicaments (1) :

« L'idée de faire des alcoolatures est née de l'opinion que les plantes sèches perdent une grande partie de leurs propriétés par la dessiccation. Cela est vrai pour quelques-unes et ce sont les seules pour lesquelles il faut conserver ce genre de médicaments. Il a l'inconvénient de constituer des teintures plus faibles que celles préparées avec les plantes sèches et surtout de ne pas donner des teintures ayant des formules correspondantes entre elles. Aussi, toutes les fois qu'une plante ne perd pas quelque principe actif par la dessiccation il faut préférer la teinture alcoolique à l'alcoolature. »

Où est la vérité entre ces deux opinions?

(1) Traité de Pharmacie théorique et pratique.

Cette importante question a été traitée par Frébault de Toulouse (1).

Après avoir dosé l'extrait sec et les alcaloïdes dans les teintures et alcoolatures préparées d'après le Codex, après des expériences physiologiques sur les animaux et des expériences cliniques sur des malades, l'auteur tire les conclusions suivantes :

1^o Les alcoolatures sont très variables dans leur composition et par suite très inconstantes dans leurs effets thérapeutiques ;

2^o Contrairement à l'opinion accréditée, les alcoolatures sont presque toutes moins actives que les teintures correspondantes. Cependant l'alcoolature de ciguë fait exception ; elle est beaucoup plus active que la teinture du même nom.

A priori, il est facile de prévoir les faits scientifiquement confirmés par les expériences de Frébault.

Les alcoolatures préparées d'après le Codex doivent posséder une activité très variable par suite de la teneur en eau plus ou moins grande de la plante employée, teneur qui varie avec diverses circonstances, telles que la nature du terrain où la plante a été cueillie, l'époque de la récolte, etc. En d'autres termes, la quantité d'alcoolature fournie en mélangeant un kilog. de plante fraîche et un kilog. d'alcool à 90° contiendra pour une même espèce des quantités variables de principes actifs et cela pour deux raisons dont les effets s'ajoutent. Si la plante contient plus d'eau, la quantité de principes actifs est plus faible, la quantité d'alcoolature recueillie est plus grande ; l'inverse a lieu si la plante contient moins d'eau.

(2) Étude comparative de teintures alcooliques et des alcoolatures.

Quant à l'exception signalée plus haut pour l'alcoolature de ciguë, elle ne saurait nous surprendre. Nous savons la conicine très volatile et très facilement oxydable ; pendant la dessiccation il y a une perte considérable de ce produit soit par évaporation, soit du fait des oxydases, si bien que la plante sèche a perdu les 9/10 de son principe actif. L'expérience prouve en effet que l'alcoolature est 5,5 fois plus active que la teinture

Ce fait n'est pas isolé et nous le retrouverions pour toutes les plantes à principes volatils ou facilement altérables. Dans ce dernier cas la forme des alcoolatures est donc recommandable quoiqu'elle corresponde à une dose de plante sèche inférieure à celle des teintures. Ex. : l'alcoolature de valériane, nettement plus active que la teinture du même nom.

Théoriquement la conservation des alcoolatures doit être difficile. M. Bourquelot a montré que toutes les *matières oxydantes* (*oxydases* surtout) interviennent dans l'altération des médicaments dont la préparation s'effectue sans le concours de la chaleur. La présence de l'alcool n'entravant pas leur action, les alcoolatures se trouvent donc au premier rang.

Dans une alcoolature de digitale récemment préparée, nous avons dosé la digitaline cristallisée par le procédé Ecalle, procédé très rigoureux, comme nous avons pu nous en assurer par des essais préalables. Cette alcoolature, d'une belle couleur verte, titrait alors 0.00178 % de digitaline crist. (digitoxine). Or, la digitale employée titrait, sèche, 0.141 % ; l'alcoolature représentant 1/9 environ de la plante sèche, nous devrions, si la totalité du principe actif se

trouvait dans l'alcoolature avoir un titre voisin de 0.015 %. A quoi attribuer la faiblesse de ce titre glucosidique? A l'action brutale de l'alcool fort sur l'albumine végétale, dont il déterminerait la coagulation et la précipitation, entraînant ainsi, dans les mailles du coagulum une certaine quantité de substance active? A l'action des matières oxydantes? C'est fort possible, mais il est probable que la cause principale est le peu de richesse de la plante fraîche en digitaline. Déjean (1) n'a trouvé dans la digitale fraîche sauvage des Pyrénées que 0.018 % de digitaline cristallisée, alors que sèche elle titrait en moyenne 0,15 %.

La digitaline ne préexisterait donc pas dans la plante fraîche? Elle s'y trouverait donc dissimulée sous un état tel que le dosage en est impossible par le procédé employé? La question est intéressante et nous en parlerons plus loin.

Revenons à l'alcoolature de digitale de tout à l'heure et voyons ce qu'elle devient sous l'influence du temps.

Au bout de six mois, sa couleur verte s'est considérablement atténuée, un léger dépôt s'est formé et le taux glycosidique s'est abaissé à 0.0014 %.

Au bout d'un an, sa couleur est devenue brunâtre, le dépôt s'est accentué et la digitaline ne s'y trouve plus que dans la proportion de 0.0008 %.

Ces chiffres si variables avec le temps sont cependant modifiés par le mode de conservation. L'alcoolature qui les a fournis avait été conservée dans les conditions

(1) Thèse de Montpellier, Pharmacie, 1908.

ordinaires : flacon de verre jaune, non rempli, exposé à une lumière modérée. Avec un flacon verre jaune, exactement rempli et conservé à l'obscurité, nous n'avons trouvé dans le même temps (un an) qu'une perte glucosidique relativement faible, de $1/5$ seulement. Mais ces dernières conditions ne sont que bien rarement remplies dans la pratique et c'est le premier cas qu'il faut plutôt considérer.

L'alcoolature s'est donc conduite sensiblement comme la feuille de digitale placée dans les conditions ordinaires, elle a perdu 50 % de sa digitaline en une année. Ce n'est donc pas un médicament sur lequel le thérapeute puisse compter et Frébault avait bien raison de le considérer comme une préparation infidèle, de posologie douteuse.

CHAPITRE III

Dialysés

Les dialysés sont des préparations introduites en thérapeutique depuis 1896 par Golaz, pharmacien à Vevey (Suisse), à qui en revient tout l'honneur.

Ils sont obtenus avec la plante fraîche que l'on récolte le plus rapidement possible et dans les meilleures conditions atmosphériques. Sitôt récoltées, on les pile énergiquement, puis on les broie mécaniquement pour en faire une bouillie très homogène et c'est cette bouillie uniquement constituée par la plante fraîche que l'on soumet de suite à la dialyse qui dure environ quatorze jours. On dialyse d'abord avec de l'eau distillée additionnée d'alcool fortement dilué, puis on emploie de l'alcool de plus forte concentration. C'est ainsi qu'a lieu l'extraction des principes actifs. Par ces moyens de solution on épuise intégralement la plante.

Finalement toutes les liqueurs dialysées sont réunies ensemble et constituent une sorte d'extrait fluide dont une partie en poids correspond au même poids de plante fraîche employée (1).

(1) Kunz Krause : Real. Euzyklopadie der Gesanten Pharmazie (Dialysata).

Le dialysé de digitale est un liquide de coloration brunâtre, d'une odeur mielleuse très agréable et d'une saveur extrêmement amère.

Ce liquide dépose un peu, mais le dépôt ne contient pas de traces appréciables de digitaline.

La densité est de 0.995 à 15°.

La réaction franchement acide au tournesol. Évaluée en $\text{SO}^4 \text{H}^2$, nous l'avons trouvée égale à 2.27 pour 1.000 dans un échantillon et à 2.48 dans un autre.

Le dialysé de digitale précipite :

Par le tanin ;

Par le phosphomolybdate d'ammoniaque ;

Par l'acétate de plomb ammoniacal ;

Par réactif de Dragendorff ;

Par réactif de Mayer ;

Par réactif de Millon.

Il réduit fortement le ferricyanure de potassium en présence du perchlorure de fer = ppté de bleu de Prusse.

Il ne bleuit pas la teinture de gaïac fraîchement préparée.

Il ne donne rien avec la solution aqueuse de gaïacol cristallisé ; pas le moindre précipité, pas la moindre coloration : donc *pas d'oxydase, pas de ferment direct*.

Il bleuit la teinture de gaïac fraîche en présence de $\text{H}^2 \text{O}^2$;

Il rougit la solution aqueuse de gaïacol cristallisé en présence de $\text{H}^2 \text{O}^2$;

Ces deux dernières réactions caractéristiques des *peroxydases ou ferments indirects*.

Il fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique : matières résineuses ;

Il renferme de la chlorophylle (spectroscope).

RECHERCHE CARACTÉRISTIQUE DES GLUCOSIDES

Réaction de Lafon (1) : coloration bleue verdâtre *digitoxine*.

Réaction de Keller Kiliani (2) :

Zone acétique : *coloration bleue : digitoxine*.

Zone sulfurique : *coloration rouge pourpre : digitaléine*.

La solution donne avec l'*alcool amylique* une combinaison cristalline : *digitonine*.

Le dialysé de digitale est une préparation fort active et fort riche en principes glycosidiques, surtout en digitaline crist. chloroformique ou digitoxine. Elle est titrée à 0.10 de digitaline crist. pour 100 de dialysé.

Le dosage par le procédé Ecalte de la digitaline cristallisée dans le dialysé de 1909 nous a donné un chiffre très voisin : 0.094 pour 100.

(1) *Réaction de Lafon* : consiste à humecter la digitaline (digitoxine) avec une très petite quantité d'un mélange à parties égales d'acide sulfurique et d'alcool, à chauffer légèrement au bain marie jusqu'à apparition d'une teinte jaunâtre, puis à additionner le mélange d'une goutte de perchlorure de fer très diluée (solution à 1/100). On obtient une magnifique coloration bleu verdâtre dans laquelle la couleur bleue prédomine d'autant plus que la digitoxine est plus pure.

(2) *Réaction de Keller Kiliani*. On dissout des traces du mélange des glycosides dans 3 ou 4 centimètres cubes d'acide acétique ferrugineux, puis on ajoute avec précaution, de façon à éviter le mélange des liquides, un égal volume d'acide sulfurique ferrugineux (L'acide acétique et l'acide sulfurique ferrugineux sont obtenus chacun par l'addition de 1 centimètre cube pour 100 de la solution de sulfate ferrique à 5 %).

La *digitoxine* colore l'acide acétique en *bleu foncé* au bout d'une demi-heure et ne teint presque pas l'acide sulfurique.

La *digitaléine* colore en *rouge violet* l'acide sulfurique ferrique.

Ayant eu la bonne fortune de nous procurer du dialysé de 1907, il nous a paru intéressant de rechercher si la présence concomitante des peroxydases et de la chlorophylle, dont nous avons constaté la présence, et l'effet du temps (deux années) n'avaient pas, comme le fait prévoir la théorie, modifié les propriétés de ce dialysé, en affaiblissant sa teneur glycosidique, comme cela se passe dans les feuilles de digitale et dans l'alcoolature.

Le dosage de la digitaline cristallisée dans le dialysé 1907 nous a donné 0.051 pour 100, c'est-à-dire un chiffre presque moitié moindre que celui représentant le titre initial.

Ici encore il y a donc eu une perte considérable des principes actifs, perte cependant plus faible, toutes proportions gardées, que dans l'alcoolature.

CHAPITRE IV

Energetènes

Pour la définition des *énergetènes* nous ne saurions mieux nous adresser qu'à Byla lui-même, à qui revient l'honneur de ces préparations.

« Ce sont dit-il, des sucres végétaux frais, préparés
« spécialement à l'abri de l'air, sans le concours de
« la chaleur, par l'action de dissolvants neutres
« appropriés, de façon à assurer leur conservation
« indéfinie. »

Byla n'en a pas donné un mode général de préparation, chaque plante réclamant, au contraire, un mode opératoire particulier en rapport avec sa nature chimique.

« Pour chaque plante, ajoute-t-il, il faut déterminer
« les conditions suivant lesquelles les opérations
« d'extraction pourront être conduites par des sol-
« vants appropriés, afin de ne pas détruire l'équilibre
« moléculaire des combinaisons complexes qui repré-
« sentent le véritable principe actif. »

Il faut par conséquent dans ces extractions faire non seulement œuvre de chimiste, mais surtout de biologiste, et se souvenir que l'on a affaire à des êtres

vivants facilement altérables par les agents chimiques et les agents d'oxydation.

Avant Byla, le professeur Pouchet a obtenu, par un procédé qui n'a jamais été publié en détail et qu'avec l'agrément de l'auteur nous allons décrire, des sucres de plantes fraîches d'une remarquable activité.

La plante fraîche, broyée et réduite en une bouillie homogène, ou simplement divisée en menus fragments quand il y a lieu de craindre que le broyage n'entraîne des altérations provoquées par des phénomènes d'oxydation, d'hydratation, de dédoublements, etc., est mise dans un appareil *ad hoc* en macération dans un liquide neutre, non miscible et incapable de dissoudre les principes actifs de la plante; le liquide est, selon le cas, de l'éther, du chloroforme, du benzène, du toluène, etc. Dans certains cas, cependant, par exemple pour l'extraction de quelques *saponines*, il y a intérêt à utiliser un véhicule, comme l'éther acétique; capable, tout en exprimant le suc de la plante, d'en extraire, par dissolution, un ou plusieurs des principes actifs dont l'énergie pharmacodynamique est toujours plus ou moins altérée par tout autre mode d'extraction.

L'appareil est hermétiquement clos, de façon à empêcher l'action de l'air; la macération est longue et dure des mois; le suc cellulaire se sépare peu à peu en un liquide très limpide qui contient la totalité des principes actifs et se conserve bien.

M. Pouchet utilise ce procédé depuis plus de dix ans. Il lui a permis de séparer des albumoses toxiques dans un grand nombre de sucres de plantes : champignons, ombellifères toxiques, euphorbiacées, etc., et

d'obtenir les intéressants résultats que nous connaissons.

Le mode d'extraction employé par Byla semble donc, d'après ce qu'il en dit lui-même, se rapprocher de celui du professeur Pouchet.

Le suc obtenu par Byla est chimiquement titré, puis additionné d'une proportion déterminée de glycérine légèrement alcoolisée qui en assure la conservation.

Byla, qui dans sa définition des énergetènes parle d'une « conservation indéfinie », est ensuite moins affirmatif et ne garantit une « activité pharmacodynamique constante que d'une année à l'autre ».

L'énergetène de digitale se présente sous la forme d'un liquide coloré en brun, d'odeur très prononcée de feuille fraîche, froissée entre les doigts, de saveur très amère, moins cependant que celle du dialysé Golaz. Dans aucun des échantillons examinés (1907, 1908, 1909) nous n'avons constaté le moindre dépôt. Agité avec de l'eau, il mousse abondamment.

Sa densité à 15° est égale à celle de l'eau.

L'énergetène est acide au tournesol. Évaluée en $\text{SO}_4 \text{H}^2$, nous avons trouvé cette acidité égale à 2,17 pour 1000, c'est-à-dire un peu inférieure à celle du dialysé.

Il précipite :

Par le tanin;

Par le phospho molybdate d'Az H^4 ;

Par l'acétate de plomb ammoniacal ;

Par le réactif de Dragendorff;

Par le réactif de Mayer ;

Par le réactif de Millon.

Il réduit fortement le ferricyanure de potassium en présence du perchlorure de fer = ppté bleu de Prusse.

Il bleuit la teinture de gaïac récente : *oxydases*.

Il rougit la solution aqueuse de gaïacol cristallisé en présence de H^2O^2 : *peroxydases*.

Il fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique : matières résineuses.

Il ne donne pas au spectroscope le spectre d'absorption de la chlorophylle.

Avec le réactif de Keller-Kiliani :

Zone acétique : coloration bleuâtre : *digitoxine*;

Zone sulfurique : coloration rouge pourpre : *digitaléine*.

Il donne une combinaison cristalline avec l'alcool amylique : *digitonine* ;

Avec le réactif de Lafon : coloration bleuâtre : *digitoxine*.

L'énergetène de digitale est titré par Byla à 0.035 de digitaline cristallisée pour 100 ; le titrage que nous avons fait de son produit 1909 nous a donné un chiffre identique (exactement 0.0348 %).

L'énergetène de digitale nous apparaît donc comme une préparation complète, contenant tous les principes actifs de la plante ou tout au moins le complexe : digitaline, digitaléine, digitonine ; on y trouve aussi les matières albuminoïdes, dont l'action sur l'organisme doit être prise en très sérieuse considération dans l'interprétation de l'activité médicamenteuse, les oxydases directes ou indirectes, les sels minéraux, mais pas de chlorophylle.

Cette dernière, qui existe dans le dialysé, a dû être écartée à dessein, car c'est un corps des plus

instables qui s'opposerait à la bonne conservation du produit.

Chamagne a recherché dans le suc frais de digitale la présence des colloïdes par les méthodes de précipitation indiquées par Iscovesco à l'aide du fer colloïdal et de l'arsenic colloïdal. De ses recherches il résulte que le suc de digitale renferme un ou plusieurs colloïdes de signe négatif et que la partie active de la plante se trouve combinée ou absorbée par ces colloïdes ; peut-être est-elle même à l'état colloïdal ?

En somme tous les principes actifs seraient dans l'énergetène à l'état *vitalisé*, ce qui n'existe dans aucune autre préparation galénique.

Tout cela est bien et nous satisferait pleinement si l'expérience clinique était venue corroborer ces vues théoriques.

Mais, si Huchard et d'autres praticiens ont obtenu avec l'énergetène de digitale des succès suffisants pour en continuer l'emploi, nous en connaissons d'autres qui ont tout d'abord accueilli cette préparation avec le plus grand enthousiasme et qui aujourd'hui sont revenus à la classique infusion de digitale qui leur paraît présenter de réels avantages sur ces préparations nouvelles. Peut-être ces derniers s'étaient-ils exagéré l'importance de ce médicament à base de plante fraîche, mais en tout cas leurs espérances ont été déçues.

De là à dire que les énergetènes ne sont pas une forme galénique intéressante il y a loin et, si la digitale n'a pas toujours donné entière satisfaction, l'énergetène de valériane a, croyons-nous, une action incontestée et tend de plus en plus à se substituer complètement aux préparations désuètes de valériane desséchée. Serait-

il unique, que ce dernier exemple suffirait à lui seul, pour prouver la valeur de cette forme médicamenteuse.

La présence dans l'énergetène de digitale des oxydases et peroxydases ferait présumer que sa conservation ne doit pas être de longue durée. Chimiquement il ne nous pas été possible de vérifier ce fait, les échantillons d'énergetènes de digitale 1907 et 1908 que nous a envoyés Byla étant insuffisants pour y effectuer le dosage de la digitaline.

Nous avons eu recours à l'expérience physiologique sur le lapin et la grenouille. Dans les deux cas nous avons constaté l'action très nette de la digitale. Cette préparation, déjà vieille de deux ans, est donc encore active, mais son action n'est pas exactement celle de la digitale sèche ; elle agit bien dans le même sens, mais avec des variations qu'il serait sans doute utile d'examiner de plus près.

CHAPITRE V

Préparations à base de Plantes fraîches stérilisées

L'action des oxydases, entrevue dès 1883 par un savant japonais Yoshida, fut définitivement établie par Bertrand. Depuis des travaux nombreux, parmi lesquels il faut surtout citer ceux du Pr Bourquelot, ont rapidement étendu la somme de nos connaissances sur les ferments hydratants et oxydants. Leur action, néfaste dans bien des cas, est parfaitement démontrée.

Récemment MM. Perrot et Goris (1) ont pu constater que les tanoides c'est-à-dire les complexes existant dans les plantes fraîches, complexes qui ne sont pas encore définis mais représentent une combinaison des principes actifs, sont détruits par les ferments. Les ferments *hydratants* dédoublent le complexe initial en donnant suivant les cas, *tanides* ou *tanosides* libres (2), en même temps ils mettent en liberté glucosides ou alcaloïdes. A leur tour, les ferments oxydants agissent sur les produits de dédoublement précédents,

(1) *Bulletin des sciences pharmacologiques*. Avril 1909.

(2) *Tanides* : composés chimiques se rapprochant des tanins.

Tanosides : combinaison d'un *tanide* et d'un hydrate de carbone.

tanides ou tanosides, et leur action donne naissance, dans des cas nombreux, à des compositions variables, connues déjà sous le nom de *rouges phlobaphéniques* (rouge de kola, rouge de quinquina, etc).

De tels résultats sont bien faits pour pousser leurs auteurs à supprimer dans les plantes fraîches les agents qui modifient aussi profondément leur composition initiale. De là l'idée de détruire les ferments par la stérilisation.

Il existe plusieurs procédés de stérilisation (1) :

I. Procédé Bourquelot à l'alcool bouillant ;

II. Procédé de stérilisation à l'autoclave ;

III. Procédé Perrot-Goris par la vapeur d'alcool.

Le procédé Bourquelot est le plus ancien. Il consiste à priver les plantes de leurs oxydases en les traitant par l'alcool bouillant ; il nécessite l'emploi d'une quantité relativement grande d'alcool afin d'éviter une trop grande dilution par l'eau de végétation et, ce qui est une objection plus sérieuse, ne permet d'obtenir qu'une colature et non la plante elle-même, susceptible d'être desséchée et conservée indéfiniment.

Le procédé de stérilisation à l'autoclave (de Goris Arnould) réalisa un progrès sur le précédent en faisant stériliser par la vapeur d'eau surchauffée à 110° ;

(1) Le mot « *stérilisation* », que nous employons, est inexact et ne rend certainement pas la pensée des auteurs de ces méthodes. Ceux-ci n'ont visé que la destruction des diastases, de façon à arrêter les phénomènes biochimiques qui constituent la vie protoplasmique ; ils n'ont qu'un but : fixer le complexe chimique contenu dans le suc cellulaire et permettre son obtention ultérieure. Ce n'est donc pas là une stérilisation au sens propre du mot. Néanmoins, nous continuerons à nous servir de ce mot qui est pour nous plus commode et nous évitera bien des périphrases.

mais il n'est guère applicable aux parties délicates de la plante, les feuilles et les fleurs.

Aussi le nouveau procédé de stérilisation de MM. Perrot et Goris semble-t-il préférable dans ce dernier cas, car il remplace l'emploi de la vapeur d'eau surchauffée par celui de la vapeur d'alcool, c'est-à-dire d'un liquide bouillant au-dessous de 100°. On évite ainsi l'action d'une température élevée et, comme la stérilisation pour les feuilles et les fleurs est de très courte durée, il est permis de croire que, si les ferments sont détruits, il n'y a pas d'altération sensible des principes actifs.

Nous rappellerons au sujet des plantes fraîches stérilisées les résultats intéressants obtenus par Perrot et Goris avec la noix de kola.

Avec ces noix stérilisées (à l'autoclave) on peut préparer la poudre de kola et partant toutes les préparations habituellement faites avec les noix de kola sèches : cachets, comprimés, poudres composées, vins, teintures, extrait, etc. C'est la forme pharmaceutique la plus maniable, qui permet d'avoir à toutes les époques de l'année de la noix de kola débarrassée de son ferment oxydant et jouissant des propriétés physiologiques de la noix fraîche.

Cette poudre, lixiviée au moment du besoin, a donné à Goris un composé cristallisé, la *Kolatine*, doué de la propriété de solubiliser en partie la caféine avec laquelle on peut l'obtenir combinée ; cette combinaison — kolatine-caféine — existe dans le végétal et constitue le tanoïde de la noix de kola fraîche.

L'intérêt médical qui s'attache à cette découverte, c'est que la kolatine possède une action pharmacody-

namique des plus intéressantes, en quelque sorte antagoniste de celle de la caféine, aussi bien sur les muscles que sur le système nerveux central, antagonisme probablement susceptible d'empêcher l'action contracturante des fortes doses de caféine sur les muscles et en particulier sur la myocarde, action qui constitue l'une des principales contre-indications de son emploi thérapeutique.

Les travaux de Chevalier et Alquier sur l'*action de la noix de kola fraîche sur le travail* présentent le plus grand intérêt.

Opérant sur de gros animaux (des chevaux) pendant une période de temps assez longue pour permettre de dégager certainement les résultats, ils ont du même coup, supprimé toute influence psychique. Ces animaux, bien que fatigués et en état de déficit alimentaire par suite d'une alimentation insuffisante, ont cependant fourni, sous l'influence de la kola fraîche, un travail plus considérable qu'à l'état normal pendant l'unité de temps.

Ceci indique très nettement que l'organisme, sous cette influence, est susceptible, même lorsqu'il travaille dans de mauvaises conditions d'alimentation, de produire un effort se traduisant par une augmentation de puissance et de résistivité. Le Pr Pouchet avait prévu ce fait quand il disait : « De tous les « caféiques, celui qui justifierait le mieux l'appellation d'antidéperditeur, c'est la noix de kola fraîche, « dans laquelle l'action tonique et stimulante de la « caféine se trouve encore exaltée par d'autres substances qui s'y trouvent associées et jouent un rôle « réellement actif. »

Il est difficile de faire dans des conditions irréprochables des expériences cliniques avec la kola fraîche, étant donnée la difficulté de supprimer l'influence psychique. Néanmoins, il nous a été permis de constater plusieurs fois l'efficacité de la kola fraîche chez des gens déprimés qui ne pouvaient supporter la kola sèche. Cette dernière leur occasionnait des palpitations atroces qui les obligeaient d'en cesser rapidement l'usage. Avec la kola fraîche, ils n'ont jamais accusé la moindre gêne, ils se sont sentis *revivre*, pour nous servir de l'expression de l'un d'eux qui, chasseur opiniâtre, a pu avec sa petite dose quotidienne de kola reprendre ses exercices sportifs qu'il avait dû interrompre depuis plus de deux ans.

Ce sont ces résultats obtenus avec la kola fraîche stérilisée, c'est de plus l'importance de la combinaison tano-glucosidique déjà observée par Goris dans le marronnier d'Inde et rencontrée depuis chez un certain nombre de plantes, qui sont le point de départ des préparations galéniques de plantes fraîches stérilisées.

Les préparations de digitale stérilisée que nous avons étudiées sont d'après leur ordre d'apparition :

1^o L'extrait fluide à poids égal de digitale fraîche stérilisée (procédé Bourquelot) ;

2^o La feuille de digitale stérilisée (procédé Perrot Goris) ;

3^o L'extrait de digitale stérilisée (procédé Perrot Goris).

I

Extrait fluide à poids égal de digitale stérilisée

L'extrait fluide à poids égal se prépare comme les extraits fluides américains, avec de l'alcool à 60°, il représente son poids de plante fraîche.

L'extrait fluide de digitale est un liquide de coloration brunâtre, d'odeur digitalique faiblement herbacée, ne donnant aucun dépôt même au bout de deux années et moussant abondamment quand on l'agite avec de l'eau.

La saveur est extrêmement amère.

Sa densité à 15° est de 0.990.

Il est acide au tournesol. Évaluée en $\text{SO}^4 \text{H}^2$ cette acidité est égale à 2.36 pour 1.000.

Il précipite :

Par le tanin ;

Par le phosphomolybdate d'ammoniaque ;

Par l'acétate de plomb ammoniacal ;

Par le réactif de Dragendorff ;

Par le réactif de Mayer ;

Par le réactif de Millon.

Il réduit fortement le ferricyanure de K en présence du perchlorure de fer : ppté de bleu de Prusse.

Il ne donne rien avec la teinture de gaïac récente même additionnée de $\text{H}^2 \text{O}^2$.

Il ne donne rien avec la solution aqueuse de gaïacol cristallisé, additionnée de $\text{H}^2 \text{O}^2$.

D'où *pas d'oxydase directe ou indirecte.*

Il contient de la chlorophylle.

Il fixe énergiquement la teinture d'orcanette acétique : matières résineuses.

Avec le réactif de Keller-Kiliani :

Zone acétique : coloration bleu foncé : *digitoxine* ;

Zone sulfurique : coloration rouge pourpre : *digitaléine*.

Avec le réactif de Lafon : coloration bleuâtre, *digitoxine*.

Il donne une combinaison cristalline avec l'alcool amylique : *digitonine*.

Le dosage de la digitaline cristallisée nous a donné dans un échantillon récent 0.0368 pour 100 au lieu de 0.0374 annoncé par les préparateurs MM. Boulanger-Dausse.

Cet extrait fluide est une excellente préparation dont l'activité chimique est la même que celle de la digitale employée à sa confection : nous avons pu nous en assurer avec une digitale stérilisée et un extrait préparé par nous-même.

Grâce à la complaisance de Boulanger-Dausse, qui ont pu nous procurer un extrait fluide de 1907, il nous a été possible de résoudre le problème de la conservation.

Au moment où nous avons titré la digitaline dans cet extrait 1907, il datait de vingt-neuf mois. Son titre glucosidique était encore de 0.0388 de digitaline crist. pour 100.

Déjean (Thèse de Montpellier) qui y avait dosé cette même digitaline aussitôt sa préparation, avait trouvé par le procédé que nous employons (procédé Écalle) 0.042. Cette préparation de plante fraîche stérilisée a

donc remarquablement conservé sa teneur en principes actifs, puisque, en supposant, ce qui n'est pas certain, que l'extrait employé par Déjean et celui envoyé à nous par Boulanger-Dausse provienne de la même opération, il n'aurait varié que de 0.022 de digitaline en vingt-neuf mois. Ce fait des plus probants montre bien la parfaite conservation des préparations de plantes fraîches stérilisées, tout au moins des formes alcooliques, car il n'y a pas de raison pour que la teinture ou l'alcoolature ne se conduisent pas de même façon.

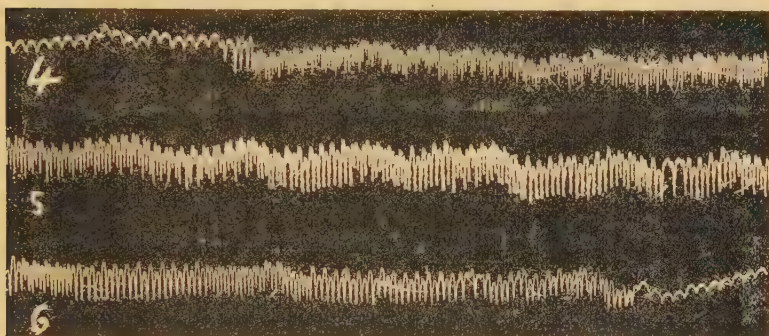
L'importante question de la conservation résolue, il nous fallait encore voir si les manipulations et les solvants employés n'avaient pas modifié l'action pharmacodynamique de notre préparation. L'analyse chimique accuse bien la présence du groupe digitaline, digitaléine, digitonine, mais l'absence des ferments, des albuminoïdes, des colloïdes détruits par la stérilisation, a peut-être une influence très grande et les propriétés médicamenteuses de l'extrait seraient alors considérablement réduites. Nous ne pouvions rester dans le doute et avons complété nos recherches par quelques expériences physiologiques.

Nous avons injecté dans la veine marginale d'un lapin, préalablement chloralosé et préparé pour l'étude de la pression artérielle, 2^{cc} d'extrait fluide de digitale stérilisée 1097 et inscrit le tracé ci-après.

Tout d'abord le tracé est normal, puis brusquement il se modifie : le débit systolique augmente et le rythme du cœur se ralentit. Si l'on compare les systoles au point où elles changent d'aspect, il semble que l'action médicamenteuse ait atteint immédiatement son maxi-

mum. Une étude plus attentive montre que la pression variable augmente d'une façon progressive pour s'atténuer et disparaître plus vite qu'elle n'a touché son maximum d'amplitude. Le rythme du cœur semble suivre la même marche. Pendant toute cette période active la pression maxima n'a pas très sensiblement

Expérience chez le lapin avec l'extrait fluide de digitale *stérilisée* 1907.



- 4. Début de l'action.
- 5. Maximum de l'action.
- 6. Fin de l'action.

franchi le niveau supérieur de la pression normale et la minima n'a que légèrement dépassé le niveau inférieur, si bien que les variations de pression considérées tiennent tout entières dans la modification de l'activité cardiaque, et en effet la ligne générale de pression reste sur un même niveau.

L'extrait fluide de digitale est donc chimiquement et physiologiquement actif.

II

Feuille de digitale stérilisée (Procédé Perrot-Goris)

Les feuilles de digitale séchées après stérilisation conservent leur aspect, leur couleur, leur souplesse, leur saveur et particulièrement leur odeur. Théoriquement elles doivent après ce traitement se conserver indéfiniment à l'abri de l'humidité. Nous n'avons pas pu opérer sur des feuilles conservées depuis longtemps, la question étant nouvelle et les premières stérilisations par la vapeur d'alcool ne datant que de la dernière récolte, c'est-à-dire de juillet-août 1909. Cependant, comme nous n'avons pris aucune précaution pour la conservation des feuilles; que, après une pulvérisation grossière, nous les avons exposées en pleine lumière, dans un bocal incomplètement rempli et fermé d'une simple capsule, nos expériences ont malgré leur rapidité une certaine signification.

Le dosage de la digitaline cristallisée dans les feuilles aussitôt la récolte, mais après stérilisation et dessiccation, nous a donné le taux de 0.138 % c'est-à-dire un taux sensiblement le même que celui des feuilles provenant de la même récolte, mais non stérilisées, qui titraient 0.139 %.

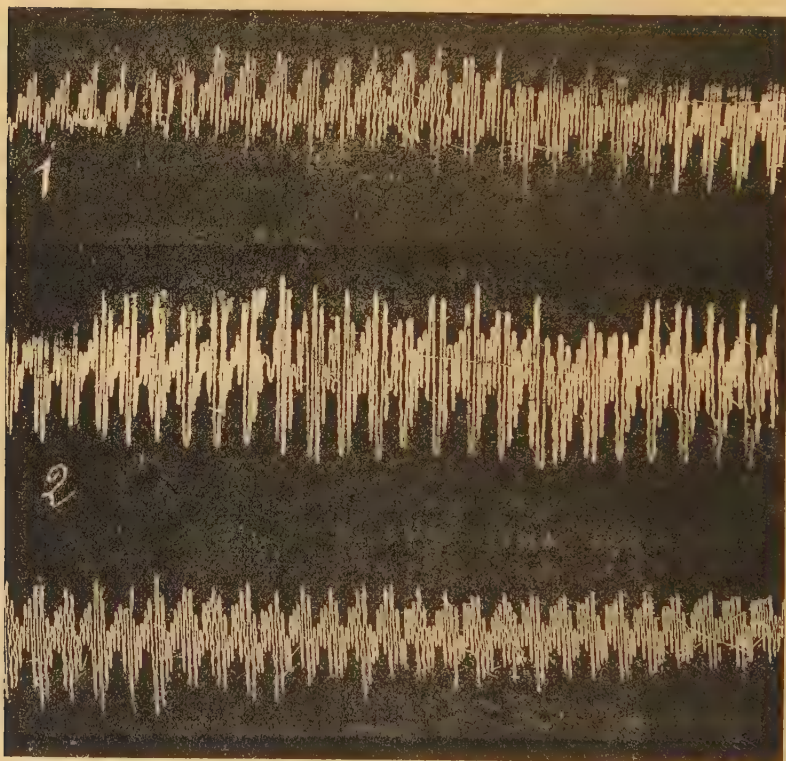
Conservées l'une à côté de l'autre dans les conditions ci-dessus, il était intéressant de savoir ce qu'elles deviendraient au bout d'un certain temps. Récemment,

soit sept mois après le premier essai, nous avons titré la digitaline dans les deux échantillons. La digitale stérilisée nous a donné exactement le même chiffre, alors que la digitale non stérilisée ne titrait plus que 0.120 %. Bien que ce résultat n'ait rien qui puisse nous étonner, la théorie le faisant prévoir, il n'était pas moins utile d'avoir à ce sujet une certitude.

La feuille de digitale stérilisée est donc chimiquement active ; il reste à savoir si son action physiologique n'a pas été modifiée par la stérilisation (procédé Perrot Goris). Pour cela nous avons réalisé l'expérience suivante. A un chien (20 kilogr.) chloralosé (0.10 par kilogr.) nous avons injecté successivement une infusion de digitale stérilisée et une infusion de digitale non stérilisée à la même dose (0 gr.75). Les plantes ont été récoltées la même année (1909) au mois d'août. La digitale stérilisée nous a été envoyée par Dausse et provient des Vosges, la non stérilisée a été récoltée par nous-même en Maine-et-Loire (Mûrs).

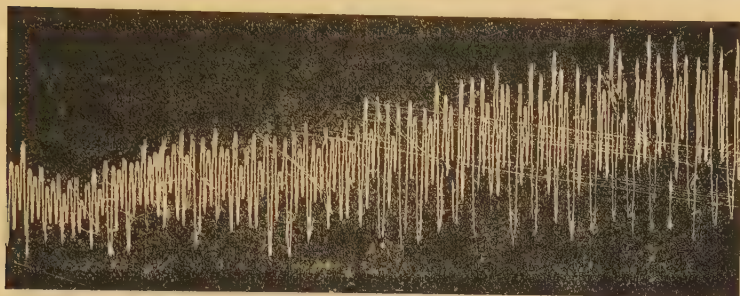
Voici les tracés obtenus :

Expérience chez le chien avec la digitale *stérilisée* des Vosges 1909.



1. Début de l'action.
2. Maximum de l'action.
3. Fin de l'action.

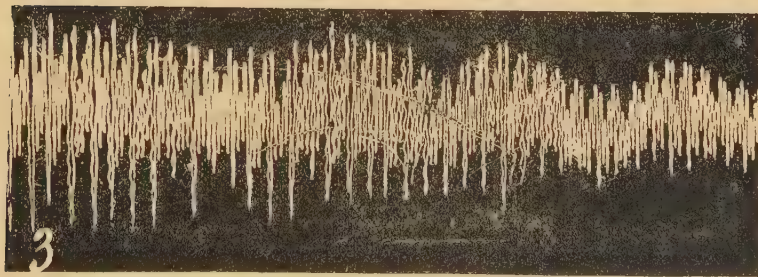
Expérience chez le chien avec la digitale *non stérilisée* d'Anjou 1909.



1. Début de l'action.



2. Maximum de l'action.



3. Fin de l'action.

L'examen de ces tracés, obtenus chez le même chien et dans des conditions absolument identiques, montre que la réaction de l'animal a été la même dans les deux cas ; nous avons vu la pression maxima s'élever progressivement pour descendre jusqu'à la normale, tandis que la pression minima variait peu. Mais il apparaît une notable différence dans l'intensité de l'action. La digitale non stérilisée donne un tracé beaucoup plus ample, se montre franchement plus active que la digitale stérilisée. A quoi attribuer cette supériorité très marquée de la digitale d'Anjou non stérilisée sur la digitale stérilisée des Vosges ? Cette dernière est pourtant considérée comme la plus active des digitales françaises ! S'il en était ainsi, la stérilisation en atténuerait les propriétés, puisque dans notre expérience celle d'Anjou lui est incontestablement supérieure. La chose est en somme possible ; mais, à notre avis, une autre cause qui a bien son importance mérite d'être considérée. Nous voulons parler des conditions de récolte et de dessiccation. Notre digitale d'Anjou a été cueillie par nous-même ; c'est, nous en sommes certain une belle digitale de deuxième année ; elle a été rapidement desséchée à l'étuve à une température qui n'a pas dépassé 35° et placée immédiatement après dans des flacons bien secs, bien pleins et bien bouchés. Ces précautions sont faciles pour de petites quantités, mais irréalisables pour des quantités importantes. Aussi, sommes-nous convaincu que stérilisées ou non stérilisées les deux digitales que nous avons expérimentées ne sont pas comparables. Pour établir entre la digitale stérilisée et la non stérilisée un parallèle, il faut qu'elles aient exactement la même

provenance, qu'elles soient récoltées au même moment et autant que possible par l'expérimentateur lui-même.

III

Extrait de digitale fraîche stérilisée par le procédé Perrot Goris

MM. Perrot et Goris ont obtenu avec la digitale stérilisée par leur procédé un extrait qu'ils appellent l'*extrait physiologique de digitale* (Bulletin des Sciences pharmacologiques, juillet 1909) qui représenterait intégralement la composition de la plante fraîche. La technique du procédé Perrot Goris est très simple.

On épuise la poudre de plante fraîche, stérilisée et desséchée, par l'alcool à 75°, 80° ; on obtient ainsi une solution alcoolique riche en chlorophylle, car celle-ci n'a pas été altérée pendant la stérilisation. Cette solution alcoolique est évaporée dans le vide, à froid ; puis l'extrait ainsi obtenu est malaxé avec de l'éther anhydre, afin d'enlever toute trace d'humidité, en même temps que la chlorophylle et les petites quantités de matières grasses, cireuses ou résineuses entraînées ; on sèche ensuite à froid cet extrait dans le vide sulfurique ; tel est l'*extrait physiologique* de MM. Perrot et Goris que Dausse et Boulanger appellent *Intrait Dausse*.

On obtient ainsi avec la digitale — c'est le seul intrait qui existe encore — une poudre d'une belle

couleur jaune, très hygrométrique ; aussi est-elle délivrée dans des flacons dessiccateurs dont le couvercle creux est rempli de chaux vive.

Cette poudre, quoique le véhicule employé soit de l'alcool fort est soluble en *toutes proportions dans l'eau* ; elle donne une solution peu colorée qui possède l'odeur caractéristique de la plante fraîche et a une saveur très amère.

Comme caractèrespécifique Dausse donne le suivant : on fait dissoudre 0.04 d'intrait dans un mélange de 2^{cc} d'alcool à 95° et 1^{cc} d'eau. 1^{cc} ce soluté est versé dans une petite capsule de porcelaine et additionné d'une goutte d'une solution étendue de $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$; le liquide, coloré en vert, est décoloré ensuite avec une goutte d'une solution alcoolique de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 1/6 ; si à ce moment on porte au bain marie la capsule, en ayant soin de répartir uniformément la liqueur le long de sa paroi, on constate vers la fin de l'évaporation que cette paroi présente une coloration *rouge cinabre* (réaction du complexe à digitaléine).

L'activité toxique de la préparation a été évaluée avec le cœur de la grenouille. La contracture du myocarde est obtenue avec une dose d'intrait 100 fois supérieure à la dose de digitaline cristallisée nécessaire pour produire le même phénomène. 0 gr. 10 d'intrait correspondent donc à 0.001 de digitaline cristallisée chloroformique.

Agitée, la solution d'extrait physiologique mousse à peine et cette mousse tombe aussitôt, ce qui prouve que la digitonine, qui est la saponine de la digitale, n'y est pas présente. Ce fait est confirmé par la mise en présence de globules rouges et des essais comparatifs avec

la digitonine de Merck. Avec l'extrait physiologique les globules ne sont pas hémolysés.

Il n'est pas possible non plus (1) de déceler dans l'intrait la *digitaléine* par la réaction de Keller-Kiliani (coloration rouge carmin en présence d'acide sulfurique ferrique), ou par celle de Brissemoret-Derrien (coloration rouge en présence d'acide glyoxylique sulfurique). Par contre, on y reconnaît la présence d'une quantité appréciable de digitoflavone ou *lutéoline*, produit colorant sur lequel Brissemoret a appelé l'attention (Société thérapeutique, juin 1906).

M. G. Bardet, le 12 janvier 1910 fit à la Société de Thérapeutique une communication sur l'*activité et le dosage des extraits physiologiques décrits par MM. Perrot et Goris*. L'auteur n'a pas eu le temps de faire des expériences physiologiques et chimiques suffisantes et n'apporte à la Société que des indications de posologie. Dans la discussion qui s'ensuivit et à laquelle prirent part MM. Bardet, Perrot, Catillon et Chevalier, ce dernier, après avoir rappelé quelques considérations sur la digitale et la digitaline, considérations déjà émises par le Pr Pouchet, se refuse à considérer l'extrait physiologique comme une préparation de digitale totale.

Nous n'avons pratiqué aucun dosage sur cet extrait physiologique ; la quantité plus ou moins grande de digitaline qu'il renferme ne saurait nous renseigner sur sa valeur thérapeutique. En effet dans cet extrait le principe considéré habituellement comme actif se

(1) Communication de M. G. Bardet. Société de Thérapeutique, 30 janvier 1910.

trouve engagé, d'après les auteurs, dans une combinaison particulière que les méthodes anciennes détruisent pendant la préparation et que respecte la technique employée par eux. Seule, par conséquent, l'expérimentation physiologique et clinique pourra nous renseigner sur ses propriétés pharmacodynamiques.

De l'exposé que nous venons de faire des préparations galéniques à base de plantes fraîches, il nous faut maintenant tirer des déductions pratiques.

Tout d'abord, comme l'avait prévu le Pr Pouchet, il n'est plus possible de méconnaître l'action pharmacodynamique différente des préparations galéniques et des principes glycosidiques ou alcaloïdiques qu'on en a retirés. Ces derniers ne présentent qu'une partie de l'activité de la plante et encore leur action n'est-elle peut-être pas comparable, les procédés physiques et chimiques employés pour leur extraction en ayant modifié plus ou moins profondément les propriétés initiales.

Parmi les préparations galéniques, les formes à base de plantes fraîches sont particulièrement recommandables, dans tous les cas où la plante perd, sous l'influence de la dessiccation, une plus ou moins grande partie de son activité (ergot de seigle) ou subit des modifications qui la rendent inactive (valériane).

Dans l'exemple que nous avons pris de la digitale, nous allons tâcher d'établir un parallèle entre les trois préparations qui représentent leur poids de plante

fraîche : dialysé, énergetène et extrait fluide à poids égal. Ce qui frappe à première vue c'est la différence du titre digitalinique dans ces trois préparations. Chacune représentant son propre poids de plante fraîche nous ne devrions avoir qu'un écart relativement faible entre chacune d'elles ; écart dû à la différence qui forcément existe entre les digitales employées à ces préparations ; mais le taux de la digitaline dans le dialysé Golaz est plus que du double de celui de l'énergetène Byla ; l'extrait fluide est intermédiaire entre les deux, se rapprochant beaucoup plus de l'énergetène. Il y a évidemment la question du mode opératoire qui joue un rôle prépondérant.

Malheureusement nous ne pouvons pas le discuter, Golaz et Byla n'ayant jamais publié leurs procédés d'obtention ; la question serait cependant intéressante et nous regrettons vivement le mutisme dans lequel se sont renfermés ces deux spécialistes.

Nous ne nous arrêterons pas sur le taux glucosidique de ces préparations de plantes fraîches ; il n'est plus suffisant pour juger de la valeur thérapeutique de la drogue, sur laquelle l'expérimentation physiologique et clinique pourra seule nous fixer. Dans toutes les trois nous avons trouvé le complexe *digitaline*, *digitaléine*, *digotonine*. S'il y a une différence dans l'action pharmacodynamique elle tient donc uniquement à la présence ou à l'absence des oxydases et des colloïdes. Nous n'avons pas sur le dialysé et l'énergetène de digitale d'expérience clinique personnelle ; nous savons seulement qu'au point de vue de la conservation le dialysé se conserve assez mal, que Byla ne garantit son énergetène que d'une année à

l'autre et que l'extrait fluide à poids égal de plantes fraîches stérilisées se conserve merveilleusement au moins pendant deux ans et demi, ce qui établit sur ce point son incontestable supériorité ; car non seulement il n'a au bout de ce temps que peu varié dans son titre glucosidique mais il est encore physiologiquement très actif.

Quant à la digitale fraîche stérilisée par le procédé Perrot Goris il nous est possible d'affirmer qu'elle représente un médicament très actif, agissant comme la digitale non stérilisée. Le tracé obtenu par nous ne laisse pas à ce point de vue le moindre doute, bien que son action soit moindre que celle de notre digitale d'Anjou non stérilisée.

L'étude approfondie des effets qualitatifs de ces diverses préparations de digitale est des plus attrayantes ; nous soupçonnons déjà l'energetène d'une action physiologique différente de celle de la digitale ; il est possible encore que la digitale stérilisée et l'intrait soient des médicaments à part. Aussi nous promettons-nous par des expériences comparatives sur le cœur isolé, non pas de résoudre, mais d'aider, dans la mesure de nos moyens, à résoudre cette intéressante et délicate question.

CONCLUSIONS

I. — C'est à M. le Pr Pouchet que nous devons de voir les préparations galéniques reprendre dans la thérapeutique la place qui leur est due.

Le premier, il a reconnu l'importance de ces préparations et montré que les effets obtenus avec elles sont dans la plupart des cas nettement différents de ceux obtenus avec les principes actifs des plantes préalablement isolés.

II. — Toutes les fois que la plante fraîche sera susceptible de perdre tout ou partie de ses propriétés sous l'influence de la dessiccation, c'est elle qui devra servir de base à ces préparations.

III. — Les préparations galéniques à base de digitale fraîche (à part les alcoolatures) sont des médicaments actifs, agissant dans le même sens, mais dont le mode d'action n'est pas encore parfaitement déterminé.

Les préparations à base de digitale fraîche stérilisée présentent sur les dialysés et les énergetènes l'avantage d'une plus longue conservation.

Vu : *Le Président,*

G. POUCHET.

Vu : LE DOYEN.

Dr LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	7
CHAPITRE PREMIER. — De l'importance des Préparations Galé- niques en thérapeutique.....	9
CHAPITRE II. — Alcoolatures	18
CHAPITRE III. — Dialysés.....	24
CHAPITRE IV. — Energetènes.....	28
CHAPITRE V. — Préparations à base de Plantes fraîches stéri- lisées.....	34
I. Extrait fluide à poids égal de digitale stérilisée	39
II. Feuille de digitale stérilisée (Procédé Perrot-Goris)...	43
III. Extrait de digitale fraîche stérilisée par le procédé Perrot Goris.....	47
CONCLUSIONS.....	53